

ANNÉE 1941

N^o

131

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles PERRAUDIN

Né le 23 Août 1911, à Autun (S.-et-L.)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DES HÉMOPATHIES
BENZOLIQUES**

Président de Thèse : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1941

ANNÉE, 1941

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Charles PERRAUDIN

Né le 23 Août 1911, à Autun (S.-et-L.)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DES HÉMOPATHIES
BENZOLIQUES**

Président de Thèse : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale.....
 Chimie médicale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générale.....
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.
 Pathologie expérimentale et comparée....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des ma-
 ladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphi-
 litiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....

Clinique urologique.....

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....

Clinique chirurgicale infantile et ortho-
 pédie.....

Clinique thérapeutique médicale.....

Clinique oto-rhino-laryncologique.....

Clinique thérapeutique chirurgicale.....

Clinique propédeutique.....

Clinique de la Tuberculose.....

Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-
 dulte.....

Clinique cardiologique.....

Clinique de neuro-chirurgie.....

Assistance Médico-Sociale.....

ROUVIÈRE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 ROBERT DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 AUBERTIN.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LEVY-VALENSI.
 HENRI BENARD.
 CHIRAY.
 ABRAMI.
 FIESSINGER.
 LOEPER
 RATHERY.
 LEREBOULLET.
 NOBECOURT.

LAIGNEL-LAVASTINE

GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO
 GOSSET
 GREGOIRE
 JENCERMANT.
 VELTER.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.

OMBREDANNE.
 HARVIER.
 LEMATPE.
 PIERRE DUVAL.
 M. VILLARET.
 TROISIER.

MATHIEU.
 LAUBRY.
 CLOVIS VINCENT.
 N...

Professeurs sans chaire.....

HAZARD.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIÉ.
 VERNE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale.... BARIETY.
 Pathologie médicale BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANCON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Chimie BOULANGER.
 Pathologie médicale.... BOULIN.
 Pathologie médicale.... BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale.... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Anatomie pathologique DELARUE.
 Pathologie médicale DELAY.
 Physique DEGRÉZ H.
 Médecine légale DESOILLE.
 Obstétrique DIGONNET.
 Physique DOGNON.
 Pathologie chirurgicale FEVRE.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK-BRENTANO
 Parasitologie GALLIARD.
 Pathologie médicale.... GARCIN.
 Anatomie pathologique Mlle GAUTHIER-VILLARS
 Pathologie médicale.... DE GENNES.

Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale.... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie HALPHEN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME
 Obstétrique LANTUEJOUL.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie médicale LENEGRE.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Pathologie médicale MARCHAL.
 Pathologie chirurgicale MENEGAUX.
 Pathologie médicale MOLLARET.
 Pathologie médicale MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale PATEL.
 Pathologie chirurgicale PETIT-DUTAILLIS.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHEL.
 Pathologie chirurgicale SENEQUE.
 Pathologie chirurgicale SICARD.
 Pathologie médicale SOULIE.
 Obstétrique SUREAU.
 Pathologie médicale TURPIN.
 Pathologie chirurgicale WILMOTH.



III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale.. HEITZ-BOYER.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Médecine légale..... PIEDELIEVRE.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale
BRULÉ.		BROCQ.	
CATHALA.		CADENAT.	
HABROL.		FEY.	
CHEVALIER.		GATELLIER.	
DONZELOT.		de GAUDART	
DUVOIR.		d'ALLAINES	
GASTINEL.		LEVEUF.	
LAROCHE G.		MOULONGUET	
LIAN.		MOURE.	
MOREAU.		QUENU.	
SEZARY.			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*Hommage de ma filiale af-
fection et de ma profonde
reconnaissance.*

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Necker
Officier de la Légion d'Honneur

Après m'avoir inspiré le sujet de ce travail et en avoir facilité l'exécution en mettant à ma disposition les précieuses ressources de son service hospitalier, il m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il reçoive ici le témoignage de ma respectueuse reconnaissance et de mon profond attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine
Doyen honoraire de la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Pharmacien honoraire de l'Hôtel-Dieu

En témoignage de ma reconnaissance pour les conseils qu'il m'a donnés au cours de mon internat en pharmacie à l'Hôtel-Dieu.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GORIS

Professeur à la Faculté de Pharmacie
Membre de l'Académie de Médecine
Pharmacien-Chef des Hôpitaux

*Qui, au cours de mes études
et de mon internat en phar-
macie, m'a toujours guidé et
soutenu par ses conseils, je
suis heureux de lui exprimer
ma respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MACAIGNE

Médecin Honoraire des Hôpitaux

En reconnaissance de sa paternelle affection et de ses conseils précieux dans nos études médicales.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOUQUIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SENEQUE

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

En témoignage de respectueuse gratitude pour l'enseignement dont ils nous ont fait profiter dans les hôpitaux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO — 1937

MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ — 1938

MONSIEUR LE DOCTEUR MOUQUIN — 1939

MONSIEUR LE PROFESSEUR BINET — 1939

Aux Armées : 1939-1940

MONSIEUR LE PROFESSEUR BINET — 1940

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET — 1941

A MONSIEUR LE DOCTEUR PLICHET

Médecin Assistant de l'Hôpital Saint-Antoine

A MESSIEURS LES DOCTEURS

M. CACHIN, P. KLOTZ, J. MALLARME,

J. MATHEY, C. OLIVIER

INTRODUCTION

L'emploi du caoutchouc, en s'étendant aux domaines les plus variés, a indirectement élargi le cadre des hémopathies par l'action toxique de ses dissolvants benzéniques sur les organes hématopoïétiques.

Cette toxicité des carbures benzéniques a été vite soupçonnée, vite affirmée par l'expérimentation et la clinique. Aujourd'hui le syndrome benzolique est bien connu :

C'est une hémopathie, où l'on retrouve toujours, mais à des degrés variables, trois ordres de signes :

- des signes d'anémie,
- des signes de leucopénie avec hypogranulocytose,
- et des signes hémorragiques.

C'est en général un syndrome grave. Quand la consultation médicale devient nécessaire, le terrain est déjà miné par l'intoxication chronique. Et son traitement peut poser les problèmes les plus délicats.

Nous avons eu la bonne fortune, au cours de notre externat chez Monsieur le Professeur LÉON BINET,

d'observer un cas grave d'anémie benzolique, d'en mesurer ses difficultés thérapeutiques et d'étudier les moyens d'arriver, malgré elles, à un résultat satisfaisant.

HISTORIQUE.

L'anémie benzénique, semble avoir été signalée pour la première fois en 1878, par QUINQUAUD, dans une discussion à propos d'une communication de GUYOT où, comme dans les travaux antérieurs, l'intoxication du système nerveux était seule envisagée.

Il faut arriver jusqu'à l'année 1897 pour voir paraître le premier travail important sur l'anémie benzénique : SANTESSON (de Stockholm) rapporte en effet, à un Congrès de Moscou, 9 cas dont 4 cas mortels de purpura hémorragique avec anémie et leucopénie, observés sur des femmes qui, dans une fabrique de bandages de caoutchouc pour bicyclettes, travaillaient quotidiennement, pendant 12 heures, en employant une solution de caoutchouc dans la benzine.

Cette intoxication se signalait par de l'asthénie, des vertiges, des céphalées, des vomissements, de l'anémie et surtout par des hémorragies cutanées, des gingivorragies, des hématoméses et des métrorragies. La marche de la maladie était subaiguë et durait plusieurs semaines.

A la même époque, LE NOIR et CLAUDE rapportaient

le cas d'un ouvrier intoxiqué par des vapeurs de benzine qui présentait une anémie et un purpura hémorragique. Le malade succomba et on constata une très grande abondance de leucocytes remplissant les capillaires hépatiques : ces leucocytes paraissaient plus abondants que les globules rouges. De plus il existait un épanchement hémorragique de la plèvre, des infarctus myocardiques et deux foyers hémorragiques de la couche optique et de la zone bulbo-protubérantielle.

En 1910, au John Hopkins Hospital, BARKER observa chez une série de jeunes filles de 14 à 16 ans des purpuras hémorragiques graves qui s'accompagnaient d'altérations sanguines complexes : anémie marquée, leucopénie très nette avec taux d'hémoglobine diminué. L'évolution fut, en général, fatale. Ces jeunes filles travaillaient dans une fabrique où le benzène était employé comme solvant du caoutchouc et où l'air était vicié par des vapeurs benzoliques.

A propos de ces cas, SELLING, à la même époque, fait une série de recherches expérimentales qui démontrent que le benzol est un poison des globules. C'est le point de départ de l'emploi du benzol dans le traitement des leucémies.

D'ailleurs ces recherches de SELLING avaient été précédées de celles de PAJAUD qui avait étudié les effets pharmacologiques et toxicologiques des benzines dès 1907.

En 1914, JULIEN et BONN signalaient le cas d'un ouvrier qui travaillait depuis deux mois dans une

usine où il était chargé d'étendre sur des toiles une dissolution de caoutchouc dans la benzine. Il présentait des symptômes d'anémie, des hémorragies buccales, de la gingivite. Sur les membres inférieurs, on constatait des épanchements sanguins étendus et des pétéchies violacées de la dimension d'une tête d'épingle. La mort survient en quelques jours.

A partir de cette date, avec l'essor que les fabrications de guerre ont donné à diverses industries et en particulier à celle du caoutchouc, les cas d'intoxication vont aller grandissants.

En 1918, SOCQUET, KLING et KOHN ABREST, chez des ouvrières travaillant à la fabrication de ballons d'observation, décrivent des cas d'intoxication mortelle, où l'on notait les signes suivants : pâleur, anémie, troubles gastro-intestinaux, ictère, fièvre, taches purpuriques, diffusions et plaques sanguines. La mort se produisait non pas immédiatement mais après une longue maladie durant plusieurs semaines.

DELARUE, dans sa thèse (Paris 1920) notait également les symptômes suivants : décoloration des téguments et des muqueuses, asthénie, anorexie, dyspnée d'efforts, palpitations, dysménorrhée, souffles extra-cardiaques et souffles à l'auscultation des vaisseaux du cou.

En 1922, Ch. FLANDIN et ROBERTI rapportaient l'observation d'une femme morte de purpura hémorragique aigu avec fièvre élevée, anémie intense, leucopénie et disparition presque complète des polynucléaires. Ce fait était le 4^e cas d'intoxication se

produisant dans un atelier où se dégageaient, en permanence, des vapeurs de benzine.

En 1922 également, CHAMBOVET, dans une usine de Saint-Etienne, trouva chez 6 femmes un syndrome caractérisé par une anémie intense, des hémorragies cutanées et un aspect scorbutique des gencives.

La même année, OETTINGER publia deux cas d'intoxication chronique par le benzol.

En 1924, FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL font une étude d'ensemble sur les anémies benzoliques où ils distinguent deux formes : l'une légère caractérisée par un syndrome anémique avec aspect scorbutique, l'autre grave avec syndrome anémique sévère et purpura hémorragique.

L'année 1928 est particulièrement fertile en travaux sur l'intoxication benzolique. Citons entre autres :

LAIGNEL-LAVASTINE, R. LÉVY et DESOILLE publient un cas mortel d'anémie aplastique par intoxication benzénique.

DELORE et BERGOMANO publient le premier cas de leucémie aiguë consécutif à cette intoxication chez un ouvrier travaillant à l'essorage du pyramidon par la benzine.

Dans ces dix dernières années les observations se sont multipliées en raison du développement des industries où la benzine est employée comme solvant.

En 1927, apparaît pour la première fois dans le Traité de Médecine un chapitre consacré à l'anémie benzolique par le Professeur AUBERTIN.

En 1932, P. Emile WEILL publie le deuxième cas de leucémie aiguë au cours d'une intoxication par le benzol et en 1933 une anémie grave hyperchrome d'origine benzénique.

En 1933, HEIM de BALZAC et AGASSE-LAFONT rapportent à l'Académie de Médecine de nombreux cas d'intoxication grave par le benzène.

En 1935, MERKLEN et ISRAËL publient des cas d'aleucie hémorragique.

En 1935, OVARY, dans une excellente thèse, fait une étude d'ensemble sur les anémies benzoliques professionnelles.

En 1938, se situe une étude importante de P. Emile WEIL, S. PERLÈS et A. ASKANASY sur le benzolisme latent, portant sur l'examen de 50 ouvriers, sains en apparence, travaillant à la confection de vêtements de caoutchouc.

La même année, la Société d'Hématologie, à une séance où MM. P. Emile WEILL et DUVOIR prirent la parole, émit le vœu que la Commission d'Hygiène Industrielle du Ministère du Travail étudie le remplacement des essences benzéniques par des essences contenant au maximum 1 % de produits aromatiques dans tous les emplois où ce remplacement est possible, substitution qui a été faite récemment avec succès en Belgique, dans les ateliers de fabrication et de réparation des vêtements imperméables, dans l'héliogravure et dans la miroiterie.

En 1939, il faut signaler l'étude de F. MIGNOLET sur les hémopathies du benzol, celle de M. LAMY, P. KIS-

SEL et L. PIERQUIN portant sur 10 cas d'intoxication professionnelle par le benzol où les auteurs montrent l'atteinte précoce de la moelle osseuse.

En 1940, soulignons une importante Communication à la Société Médicale des Hôpitaux de MM. LEHELLE, COSTE, THIEFFRY et CUADRANO.

RECHERCHES EXPERIMENTALES

L'étude expérimentale des lésions sanguines déterminées par le benzène avait été entreprise en 1897 par SANTESSON. Mais les doses massives de toxique, employées par lui, amenaient la mort des animaux en un ou deux jours, et il se bornait à noter les lésions anatomiques des viscères, lésions qui sont analogues à celles que l'on observe chez l'homme dans les cas d'intoxication mortelle, en particulier présence de pigment sanguin dans la rate qui constitue le témoin de la destruction globulaire. SANTESSON avait laissé de côté les recherches hématologiques.

En 1907, J. P. LANGLOIS et G. DESBOUIS soumettent des lapins, des cobayes et des pigeons à des inhalations prolongées de vapeurs benzéniques. Ils obtiennent ainsi une polyglobulie vraie, constante et assez marquée. Ce fait est intéressant car il explique l'action favorable exercée par le benzène administré par injection à des leucémiques, non seulement sur la leucocytose qu'il diminue mais sur l'anémie souvent si prononcée chez ces malades.

L. LAUNOY et LÉVY-BRUHL ont pu mettre plus net-

lement en évidence cette action hémostimulatrice, en s'adressant non pas au benzène mais à son dérivé totalement hydrogéné, le cyclohexane dont l'injection sous-cutanée au lapin détermine d'une manière constante de la polyglobulie vraie avec apparition précoce de normoblastes dans le sang circulant.

La même année, SABRAZÈS, MURATET et PAJAUD réalisent chez divers animaux (lapins, cobayes, chiens) des intoxications lentes et chroniques par des inhalations et des injections sous-cutanées de benzol pur. Ils déterminent ainsi divers troubles de l'économie et en particulier des altérations du sang et des organes hématopoïétiques, caractérisés par une leucopénie avec hypogranulocytose, une anémie progressive avec phénomène de régénérescence puis de dégénérescence de la série érythrocytaire.

En 1911, paraît le travail important de SELLING.

Cet auteur, par des injections sous-cutanées de benzine a pu produire en une dizaine de jours, une intoxication progressive aboutissant à une aplasie complète des centres hémoleucopoiétiques si l'on ne suspend pas à temps l'administration du poison, suivie dans le cas contraire d'un processus de régénération. A des lapins, il injecte du benzène mélangé à de l'huile d'olives. Après une première injection de 1 cc, il se produit parfois une leucocytose légère. Après la deuxième injection, on observe une baisse considérable du taux des globules blancs (jusqu'à 50 %) portant essentiellement sur les lymphocytes et les mononucléaires qui disparaissent complètement

du sang. Les polynucléaires diminuent ensuite si les injections sont continuées et la mort survient en général entre la 8^e et la 10^e injection. Le pourcentage des polynucléaires dans ces cas d'intoxication prolongée diminue jusqu'à tomber à 10 et 15 % et même moins. Cette leucopénie avec agranulocytose est une des caractéristiques de l'anémie benzénique.

Cette action leucotoxique du benzène a été appliquée à la thérapeutique de la leucémie par KORANYI en 1912.

L'action destructive du benzène sur les hématies est plus difficile à mettre en évidence expérimentalement et n'a pu être réalisée que par SELLING, sur des lapins injectés avec du benzène et par MARTELLI sur des chiens exposés aux vapeurs de cette substance. Elle détermine en général une anémie modérée (HURWITZ et DRINKER).

L'action du benzène sur les globulins, dont on saisit l'intérêt en présence des troubles si marqués de la coagulation sanguine, a été étudiée expérimentalement par DUKE en 1912 qui a obtenu chez l'animal, après augmentation passagère, une baisse très considérable du nombre des plaquettes à la suite d'injections de benzène.

PAPPENHEIM, en 1913, croit pouvoir conclure de diverses expériences que le benzol donné à faibles doses stimule l'hématopoïèse et à fortes doses entraîne l'aplasie des organes hématopoïétiques.

Les faits expérimentaux observés par SELLING sont confirmés en 1915 par BIANCHI, par SCHWARTZ et

STEENLAND en 1917 et par LAUNOY et LEVY-BRUHL en 1920. Ces derniers auteurs ont montré que la leucopénie benzénique était une leucopénie vraie se retrouvant au même degré dans le sang profond que dans le sang périphérique, ce qui la différencie des leucopénies apparentes déterminées par l'injection de peptone, par la production du choc hémoclasique où les leucocytes ne sont nullement détruits, mais quittent les vaisseaux superficiels pour refluer vers la profondeur.

En 1923, TATARA publie des recherches sur l'action du benzène qu'il injecte au lapin à raison de 0,75 gr. par kilog. de poids tous les jours sous la peau ou qu'il fait ingérer à l'animal. Il obtient ainsi une diminution régulière des hématies, des plaquettes et des globules blancs qui transitoirement peuvent être augmentés après les premières doses. Les lymphocytes paraissent être plus facilement détruits que les polynucléaires. Il constate en outre des phénomènes dégénératifs et régénératifs de la moelle osseuse ainsi que des dégénérescences du tissu lymphoïde.

En 1923, également, MAURIAC et GALIACY concluent de leurs expériences que le benzène ne crée de la leucopénie avec hypogranulocytose que s'il est donné à fortes doses. A doses faibles, il ne modifie pas le nombre des globules blancs. A doses moyennes et fortes et lentement progressives, il détermine de l'hypogranulocytose sans leucopénie.

En 1924, POLICARD et BERNHEIM montrent que la sensibilité des animaux est variable à l'égard du benzol.

En 1927, SILLERBERG signale qu'à la suite d'injections de benzène, les globules blancs à granulations basophiles disparaissent d'abord et seuls subsistent les lymphocytes et les mononucléaires. Il se fait ainsi une agranulocytose.

DUSTIN en 1928 a pu montrer que le benzol rentrait dans la catégorie des poisons qui s'attaquent aux chromatines fragiles des cellules des ganglions de la rate, des plaques de PEYER, du Thymus.

Outre cette action générale sur le sang circulant, le benzol a une action sur les éléments granuleux de la moelle osseuse.

LIGNAC, en injectant à 54 souris des doses très faibles 0,0001 cc. une fois par semaine, a pu obtenir huit fois, tantôt une leucémie, tantôt une lymphosarcome dans un délai variant de un à trois mois.

HULTGREN, en 1926, expérimentant par voie sous-cutanée sur l'animal, a constaté qu'à faible dose, le benzol exerçait une forte excitation sur la moelle osseuse et déterminait la production de thrombocytes et de leucocytes à noyau polymorphe, mais à fortes doses il exerçait une véritable sidération de la moelle.

BERGOMANO, en 1928, expérimentant sur des cobayes, a pu voir que, par inhalation, le benzol ne produisait que peu de modifications sur les globules rouges et déterminait une augmentation primaire des globules blancs suivie d'une diminution ; par injections, le toxique produisait une diminution très notable du nombre des globules blancs et des globules rouges.

ISRAEL, en 1934, en pratiquant les injections de benzène dissous dans de l'huile d'olives, à des doses croissantes de 1 cc. à 8 cc., a constaté une diminution de tous les éléments blancs, et, quand les injections sont espacées, un abaissement portant plus particulièrement sur les polynucléaires. En outre, le benzène libère des formes immaturées, des myélocytes et donne naissance à une forme particulière de polynucléaires : les pseudo-basophiles. Enfin, il a pu réaliser chez le lapin des aleucies vraies expérimentales en injectant en même temps que la benzine une culture de staphylocoques.

De toutes ces recherches expérimentales, il ressort que le benzol a une action indiscutable sur la leucopoïèse. Cette action est subordonnée à la dose du poison : à faibles doses, il semble créer une excitation de la moelle osseuse ; à doses plus importantes et surtout prolongées, il atteint non seulement les trois éléments du sang, mais encore il exerce une sidération de la moelle osseuse.

On ne saurait s'étonner de ces actions en apparence contradictoires. La thérapeutique offre d'ailleurs de nombreux exemples de toxiques ou d'agents physiques dont l'action varie du tout au tout selon la quantité.

Les rayons X notamment peuvent suivant les doses auxquelles ils sont administrés, produire une excitation ou une sidération de la moelle osseuse.

LES PRODUITS BENZENIQUES

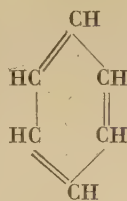
On entend sous ce nom l'ensemble des produits qui dérivent du plus simple d'entre eux : le benzène.

Ce sont le benzène, le toluène, les xylènes, les cumènes.

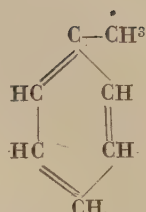
CONSTITUTION CHIMIQUE.

Le benzène a pour formule C^6H^6 , c'est l'élément fondamental de la série aromatique, c'est-à-dire, de tous les corps chimiques qui ont, comme lui, une chaîne fermée, cyclique à 6 atomes de carbone. C'est dire qu'il est l'élément de base d'une grande partie de la chimie organique et en particulier de la chimie industrielle.

Sa formule développée est un hexagone. A chacun de ses sommets se trouve un atome de carbone, qui accroche un atome d'hydrogène. La quadrivalence du carbone est satisfaite par 3 doubles liaisons, alternées avec des liaisons simples.

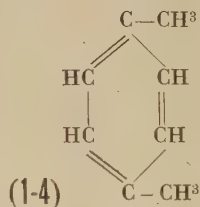
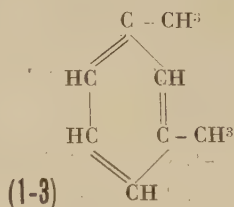
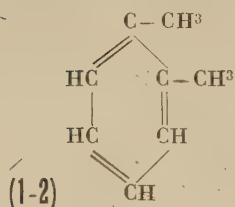


Remplaçons un atome d'hydrogène par un groupement carburé monovalent CH^3 , nous obtenons l'homologue supérieur, le toluène.



Remplaçons deux hydrogènes — $\text{C}^6\text{H}^4 (\text{CH}^3)^2$: c'est le xylène. Nous voyons sur la formule développée, qu'il n'est pas indifférent de mettre ces deux groupements méthylés voisins, ou éloignés l'un de l'autre. D'où 3 formules possibles :

position ortho 1-2, méta 1-3, para 1-4.



A ces formules théoriques correspondent 3 produits réels, 3 xylènes différents.

Enfin, il existe de même trois homologues supérieurs aux xylènes : les benzènes triméthylés ou cumènes.

Tous ces produits, de constitution chimique analogue, ont des propriétés physiques voisines, comme ils auront une action toxique également comparables.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

Tous sont liquides; ils sont mobiles, volatils, mais à des degrés différents et progressifs : à mesure que la

formule s'alourdit, le point d'ébullition s'élève ; la volatilité en découle. La conclusion pratique est importante. A toxicité égale, le benzène dont le point d'ébullition est à 80° et (dont la tension gazeuse est plus forte) sera beaucoup plus toxique que les xylènes dont les points d'ébullition dépassent 140°.

Mêmes propriétés physiques : en particulier dans *leur pouvoir dissolvant*.

Ils ont des propriétés dissolvantes très étendues = l'iode, le soufre, le phosphore ; les huiles grasses, la gutta percha et surtout le caoutchouc.

Ce sont ces propriétés dissolvantes du caoutchouc qui font du benzène un produit si répandu et par là même si dangereux.

Volatilité, pouvoir dissolvant, tels sont les deux caractères physiques, causes indirectes mais essentielles de la toxicité des produits benzéniques.

Il ne faut pas croire cependant, que la production des produits benzéniques est destinée uniquement à son emploi comme dissolvant dans les industries variées qui emploient les corps précités et en particulier le caoutchouc.

Cette destination, si importante qu'elle soit, n'est que secondaire ; elle n'utilise qu'une partie de la production du benzène qui fait l'objet d'une industrie considérable.

PRÉPARATION INDUSTRIELLE.

Le benzène et ses homologues supérieurs sont les sous-produits les plus importants de deux grandes industries :

l'industrie du gaz d'éclairage,
l'industrie du coke métallurgique.

L'une et l'autre ont pour base la distillation de la houille, mais les qualités des houilles et les appareillages diffèrent suivant le but visé :

l'obtention du gaz, ou la production du coke.

Dans les 2 cas, cette distillation de la houille donne d'une part un résidu : le coke,

d'autre part des produits gazeux — le gaz « d'éclairage »,

enfin, des produits distillés : *les goudrons*.

Les goudrons sont scindés, par distillations fractionnées en huiles légères, moyennes, lourdes, huiles à anthracine, suivant la température progressivement croissante de distillation de ces produits.

Les huiles légères, qui distillent au-dessous de 180°, contiennent tous les produits benzéniques, mélangés aux eaux ammoniacales et aux produits phénoliques. Après séparation des eaux ammoniacales par l'action des acides, des phénols par l'action de la soude, les produits benzéniques (benzène, toluène, xylène) sont séparés, à leur tour, par distillation fractionnée.

Telle est la préparation la plus courante. De plus, une certaine quantité de benzène passe avec les gaz. On la récupère. C'est le débenzolage du gaz qui s'effectue par plusieurs procédés.

Ainsi se préparent les produits benzéniques ; il s'en fabrique des quantités considérables, car le benzène est à la base de la préparation d'une grande quantité de produits chimiques, et en premier lieu, des phénols.

LES INDUSTRIES EXPOSÉES A L'INTOXICATION BENZOLIQUE.

Il est curieux de constater que les cas d'intoxications benzoliques ne s'observent pratiquement pas dans ces grandes industries où on manœuvre des quantités considérables de benzène ; l'explication en est simple : tout se passe en vase clos. Survient-il un accident d'appareillage ? c'est alors des cas d'intoxications aiguës que l'on observera. L'intoxication chronique sera de préférence l'apanage des petits ateliers où les benzols ne sont employés qu'au simple titre de dissolvant : l'évaporation du dissolvant étant la condition indispensable de l'achèvement du travail, les vapeurs lourdes du benzène satureront continuellement l'atmosphère.

Les cas d'intoxication se rencontreront le plus souvent :

- dans la fabrication des vêtements caoutchoutés.
- dans les ateliers de vulcanisation du caoutchouc,
- chez les plumassières,
- dans l'imprimerie, où les benzols sont employés pour diluer l'encre d'imprimerie et pour laver les clichés,
- dans la miroiterie,
- dans la fabrication des chaussures à semelles de caoutchouc.

Ces dernières années, le développement des industries de guerre a multiplié les cas d'intoxication, en particulier, dans la préparation des masques à gaz, et dans la fermeture des paquets de pansements individuels.

TERMINOLOGIE.

Il convient de s'entendre sur les termes employés.

Le benzène, le toluène, le xylène sont les noms des produits chimiquement purs.

Le mot benzol a une signification plus large ; il désigne industriellement les huiles légères : c'est-à-dire le mélange de benzène, d'une petite proportion de ses homologues supérieurs et de quelques impuretés : sulfure de carbone, thiophène.

Ce ne sont jamais les produits purs, mais ces mélanges impurs qui sont employés ; il est donc plus exact de parler d'anémies benzoliques, d'intoxications benzoliques que d'anémie ou d'intoxication benzénique.

Pour en finir avec cette question de termes, il y a lieu d'insister sur la signification courante du mot benzine.

Il désigne le benzène commercial, mais est souvent employé aussi pour désigner les essences de pétroles. Or, ces essences de pétrole sont de constitution entièrement différente : obtenus par distillation fractionnée des pétroles bruts, tels qu'ils sortent des puits de pétrole, ce sont des mélanges de carbures saturés de la *série grasse*, c'est-à-dire dont la formule n'est pas cyclique. Ils s'opposent donc totalement (du moins les pétroles d'Amérique, les plus employés en France) aux produits que nous étudions et qui sont de la série aromatique.

Ils n'ont pas la toxicité des carbures aromatiques de la série benzénique.

ETUDE CLINIQUE

Elle comporte l'étude
des intoxications aiguës
des intoxications chroniques.

INTOXICATIONS AIGUËS

Nous les envisagerons rapidement.

Leur symptomatologie tient davantage aux caractères physiques de volatilité, de pouvoir dissolvant vis-à-vis des matières grasses, caractères communs à d'autres produits (éther, les essences de pétrole) qu'à la constitution chimique elle-même du produit benzolique.

Il faut opposer deux formes d'intoxications aiguës :
par inhalation,
par ingestion.

Par inhalation, l'absorption du toxique est rapide. Les manifestations en sont immédiates, mais de degré variable.

Simple céphalée, avec état nauséux et quelques vertiges, ou état d'ivresse parfois euphorique et bruyante : « la victime rit aux éclats, chante, gesticule » (CHAMBOVET).

Au maximum, état d'omnubilation très marqué, qui peut aller jusqu'au coma, avec un visage cyanosé, une respiration irrégulière, un pouls petit et rapide.

Il faut d'urgence écarter la victime de l'atmosphère toxique, et devant cet état asphyxique, faire pratiquer la respiration artificielle, et le plus vite possible l'oxygénéothérapie.

Par ingestion, au contraire, la symptomatologie est d'ordre digestif.

Il s'agit en général d'enfants qui ont absorbé par accident une certaine quantité de benzène.

Après sensation de brûlures épigastriques immédiates, les vomissements apparaissent. L'état général est bientôt atteint. L'intoxication peut aller jusqu'à la mort « par défaillance cardiaque » (SPURR).

D'une façon générale, dit BALTHAZARD, l'ingestion de benzène semble moins dangereuse que l'inhalation, car l'absorption se fait beaucoup plus lentement. Aussi faut-il, même tardivement, provoquer les vomissements et faire un lavage d'estomac.

L'INTOXICATION CHRONIQUE

L'intoxication chronique est beaucoup plus intéressante au point de vue clinique.

Décrite par M. le Professeur AUBERTIN dans le Traité de Médecine, elle a fait l'objet de nombreux travaux récents ; signalons, entre autres, les articles de MM. P. Emile WEILL, S. PERLÈS et A. ASKENAZY sur le benzolisme latent (*Le Sang*, n° 2, 1938) ; de MM. LAUNOY, P. KESSEL et L. PIERQUIN sur la Myélotoxicose benzolique (*Le Sang*, n° 5, 1939) et la Communication du 7 juin 1940 à la Société Médicale des Hôpitaux de MM. LEHELLE, COSTE, THIEFFRY et CUADRANO.

Les femmes sont les plus atteintes ; presque toujours des femmes jeunes.

S'il est vrai qu'elles forment la majeure partie du personnel de ces fabrications, peu fatigantes en apparence, leur prédisposition est certaine. La période génitale active semble être chez elles un terrain propice, que P. E. WEILL appelle le « sol hématique ».

L'alcoolisme, la grossesse, sont certainement des facteurs aggravants.

Pour juger de la susceptibilité individuelle, il faudrait écarter les multiples causes extrinsèques (durée de travail, exposition aux vapeurs toxiques, ventilation des ateliers) qui influencent directement le degré d'intoxication.

L'étude de cas familiaux rapportés par (SCHNEIDER et DUMAS-OVARY) montre bien cette susceptibilité inégale chez les membres d'une même famille qui ont travaillé dans des conditions identiques.

L'hémopathie benzolique, nous l'avons dit, est une panmyélo-phthisie, où s'associent à des degrés divers trois ordres de signes :

signes d'anémie

signes de leucopénie avec hypogranulocytose

signes hémorragiques.

La défaillance brutale et grave sera trop fréquemment l'accident qui amène le malade à l'hôpital. Elle est précédée par une période plus ou moins longue où il serait capital de déceler les signes avant-coureurs de l'intoxication.

Cette sorte d'incubation pendant laquelle la moelle osseuse souffre et réagit différemment à l'action toxique, est chez les uns absolument latente, chez d'autres, émaillée d'incidents divers.

Chez les premiers, ce benzolisme latent a été systématiquement étudié par P. E. WEILL sur plus de 50 employés d'un atelier où l'on manipulait des solutions de caoutchouc.

Les ouvriers étaient en apparence bien portants et ne seraient pas venus consulter d'eux-mêmes.

L'examen systématique du sang et de la moelle osseuse ont permis cette constatation majeure :

« L'extrême fréquence de l'intoxication sanguine chez des ouvriers en apparence bien portants — cette intoxication se présente sous forme d'une anémie légèrement hyperchrome avec leucopénie, avec neutropénie ou éosinophilie suivant le sexe, avec thrombopénie et souvent troubles de la crase sanguine, du type hémophilitique chez l'homme, du type hémogénique chez la femme.

Cette anémie benzolique latente semble d'emblée hypoplastique.

L'atteinte de la moelle osseuse est donc très précoce ».

Sans signe d'intoxication apparent, ils continueront à travailler et les plus résistants pourront être les plus sévèrement touchés.

— D'autres ouvriers présentent, au contraire, dès les premiers jours, tout un cortège de symptômes que l'on a appelés « les petits signes du benzolisme ».

Ils sont nombreux : asthénie, vertiges, éblouissements, crampes dans les jambes, épistaxis, céphalée et irritabilité : il est un fait curieux, rapporté par DUMAS, que dans un atelier de chaussures en caoutchouc, la journée ne se passait jamais sans bagarre.

Parmi tous ces signes, le plus important est l'asthénie. C'est le signe le plus constant, dès le 2^e mois, que l'on met trop aisément sur le compte d'un travail nouveau chez des ouvriers peu habitués.

Il faut y ajouter un signe sur lequel M. LEHELLE

insiste : c'est la fréquence des épisodes grippaux, qui ont nécessité un arrêt plus ou moins long de travail — fièvre isolée sans contexte clinique, particulièrement tenace, qui pourrait ne pas être infectieuse, mais toxique.

Au total, qu'il y ait ou non des signes avertisseurs, l'intoxication est latente, et, après une durée variable, apparaîtront les manifestations de la panmyélophthisie.

Si par bonheur, le malade a été soustrait aux vapeurs benzoliques, il n'est pas totalement à l'abri — et des accidents graves ont pu être observés à retardement.

Nous étudierons séparément les diverses manifestations de cette hémopathie bien qu'elles soient en général intimement liées.

Le syndrome anémique.

La pâleur est frappante, intense, sur un visage un peu bouffi ; les lèvres, les gencives, le voile du palais sont d'un rose très pâle, les conjonctives d'un blanc jaunâtre.

Mais, ce dont se plaint surtout le malade, c'est d'une asthénie profonde qui rend pénible le moindre effort. Tout mouvement provoque de la dyspnée et des palpitations ; on pourrait croire, avec les quelques œdèmes qui peuvent exister, à une affection cardiaque.

Enfin, l'anorexie est complète.

Au cœur, on entend des souffles, dits anémiques, systoliques, apexiens ou parasternaux, ne se propageant guère, peu influencés par la respiration et les changements de position.

On peut entendre aussi des souffles veineux, multiples et intenses, surtout jugulaires, systoliques ou continus, à renforcement systolique.

Le foie, la rate sont légèrement hypertrophiés.

Dans le sang

La numération globulaire précise le degré d'anémie ; le chiffre des globules rouges tombe à 2 millions, 1 million et au-dessous.

Le taux d'hémoglobine est diminué mais dans des proportions d'ordinaire moins grandes que celui des globules rouges = anémie hyperchrome.

L'examen, après coloration, permet de préciser l'effort de régénération.

On y observe des modifications de forme : poikilocytose, anisocytose,

modifications de coloration : polychromatophilie — et surtout la présence :

— *d'hématies nucléées* : réaction normoblastique ou mégaloblastique.

— *hématies granulo-filamenteuses* ou réticulocytes, qui témoignent le plus sûrement de l'effort de régénération.

Dans les anémies benzoliques, cet effort de régénération est toujours faible : c'est une anémie hypoplastique.

Le syndrome leucopénique n'a pas de manifestations cliniques, hormis les stomatites et gingivites fréquemment observées et que l'on a voulu mettre sur le compte de l'action irritante du benzène ; en fait, il s'agit bien d'une conséquence de l'hypogranulocytose : c'est un symptôme général de tous les états agranulocytaires.

A l'examen du sang, les chiffres des globules blancs tombe à 3.000, 2.000 et même au-dessous, tandis que la proportion des éléments granuleux baisse à 30 ou 40 %.

Le syndrome hémorragique est multiple ; les épistaxis, les gingivorragies, les ménorragies, les métrorragies, les taches de purpura isolées sont d'observation courante.

Les hémorragies rétiniennes ne sont pas rares ; il faut savoir les rechercher.

Mais ce purpura peut s'étendre en larges placards, s'accompagnant d'hémorragies spontanées des muqueuses et réalise les tableaux les plus graves.

Le temps de saignement est toujours allongé — le signe de lacet positif — le nombre des plaquettes diminué.)

La rétraction du caillot ne se fait pas ou se fait mal.

Ces trois ordres de signe sont résumés par les résultats de la ponction sternale, qui montrent l'altération des trois lignées cellulaires, originaires de la moelle osseuse : les éléments rouges, les granulocytes, les mégacaryocytes.

Le myélogramme est aussi le meilleur élément de pronostic.

Quand il est sensiblement normal, quand la proportion de granulocytes reste importante, quand la réaction érythroblastique de la moelle est nette, quand les mégacaryocytes sont relativement nombreux, le pronostic peut être considéré comme favorable.

Toutefois, le rétablissement sera long, et, il faut y insister, les rechutes sont possibles et particulièrement graves.

Quand au contraire, l'aplasie médullaire est presque complète, avec disparition des mégacaryocytes (on ne retrouve plus que quelques éléments très jeunes de la série rouge, comme les proérythroblastes basophiles ou quelques cellules de la trame réticulaire), on peut admettre que le pronostic est fatal.

Nous allons retrouver dans notre observation les caractéristiques essentielles de cette étude clinique.

OBSERVATION

Le 2 mai, Madame C. V., 32 ans, entre à l'Hôpital Necker, Salle Delpech, dans un état de fatigue intense; pour lequel elle a consulté le 22 avril le Médecin du fort où elle travaillait à la fabrication des masques à gaz.

Sans examen clinique, la malade fut gratifiée de huit jours de repos avec le conseil de demander un examen du sang. Elle le fit faire en ville, au plus près, dans une pharmacie d'Aubervilliers. A la fin de sa convalescence, la malade en montra le résultat au Médecin du fort qui, immédiatement, décida de la faire hospitaliser.

Pendant ce séjour chez elle, la malade avait éprouvé une grande lassitude, une sensation de battements dans la tête qui provoquaient des crises de pleurs. L'essoufflement et des palpitations apparaissaient au moindre effort; parfois des vertiges, l'impression d'être ivre, des lipothymies; des crampes dans les mollets, les jambes lourdes. Aucun trouble digestif, mais une tendance au sommeil.

Dans ses antécédents.

On note un séjour de 13 ans au Maroc, avec une gastro-entérite de 8 jours. Pas de paludisme.

Aucune autre maladie.

Toujours bien réglée ; elle a une fille de 10 ans bien portante, pas de fausse-couche.

Elle commence à travailler au fort en 1935, 5 mois à l'emballage, puis depuis 4 ans, à l'*enduction*. Ce travail consiste à étaler au pinceau sur les ligatures des masques à gaz, un mélange de caoutchouc et de benzine. Travail de 54 heures par semaine, depuis la guerre, avec 12 jours de congé par an (avant la guerre 40 heures par semaine et 3 semaines de congé).

12 autres ouvrières travaillaient dans cet atelier. Toutes se plaignaient d'étourdissements, de céphalée, mais travaillaient depuis des temps variables : 2 mois, 6 mois, 1 an. Notre malade était la plus ancienne à l'*enduction*.

Dès son entrée dans cet atelier, elle avait eu des saignements de nez fréquents et abondants,

Gingivorragies,

Ecchymoses faciles au moindre choc,

Hémorragie à la moindre coupure.

— en 1937 : épistaxis plus abondantes que les autres, ayant nécessité une cautérisation nasale à l'Hôpital Saint-Louis.

Depuis les épistaxis ont disparu. Mais les règles étaient devenues un peu plus fréquentes et plus abondantes : en avril elle fera même une véritable hémorragie au cours des règles.

— Mais dès janvier, à la suite d'une grippe, la malade n'avait pu se remonter : fatigue, somnolence, céphalée, dyspnée, douleurs dans les membres inférieurs articulaires et para-articulaires étaient déjà notées.

— En février 1940, une écharde provoquait un panaris qui s'est atténué par les bains chauds répétés : mais, à cette occasion, la malade avait déjà présenté des lipothymies importantes, et, une fois, une syncope.

A l'examen — le 22 avril 1940.

On est frappé par une *pâleur* intense, jaunâtre, avec cerne sous les yeux. Les muqueuses sont décolorées. De plus elles sont un peu boursoufflées.

CŒUR.

Eréthisme cardiaque (vasculaire également).

Eclat du 2^e bruit au foyer pulmonaire.

Souffle systolique de la pointe.

Pouls : 100

T. A. : 11-4

Poumons : R A S

Foie : R A S

Rate : non percevable

Abdomen : souple

Pharynx : grosse amygdale droite

MEMBRES SUPÉRIEURS

Pas de troubles moteurs.

Pas de troubles sensitifs.
Réflexes tendineux normaux.
Pas de tremblement.

MEMBRES INFÉRIEURS

Pas de troubles moteurs.
Pas de troubles sensitifs.
Réflexes tendineux très vifs.
Pas de Babinski.

On note un purpura discret, punctiforme de la face antérieure des deux jambes, plus marqué à gauche.

Une tache de purpura à la face dorsale de la 2^e phalange du médium gauche.

Légère hydarthrose du genou gauche.

Pas d'amaigrissement notable. Pannicule adipeux conservé.

LES AUTRES EXAMENS montrent :

Fond d'œil normal

Dans les urines (3 mai)

Sucre : 0

Albumine : 0

Quelques rares hématies, sans cylindres

Urée : 14 0/00

Pigments biliaires : 0

Urobiline : + + les 3 et 10 mai

— : 0 le 29 mai

Galactosurie (le 14 mai)

1^{er} échantillon : 13 gr. 62

2^e — : traces

3^e — : 0

Dans le sang

Temps saignement : 1'

Temps coagulation : 2'

Signe du lacet : négatif

Caillot non entièrement rétractile après 24 h.

Résistance globulaire légèrement augmentée.

Urée 0.25

Cholestérol 1.20

Réserve alcaline 51

Rapport $\frac{S}{G}$ 2.65

Rapport Cl. érythro plasmatique ... 0.55

Cl. globulaire 2.20 %

Cl. plasma 3.96 %

Dosage K dans plasma 0 gr. 155 0/00

globule 3 gr. 42

FORMULES SANGUINES (2 mai 1940).

Anémie : G. R. : $\frac{1.480.000}{55 \% \text{ d'hémoglobine V. G. : } 1.88}$

Résistance globulaire légèrement augmentée.

• Hématies nucléées 2 % — Poïkylcytose.

Anisocytose

Présence de 20 à 25 réticulocytes 0/00

Vitesse de sédimentation

V. horaire 59 m.

2 heures après 101 m.
V. totale (24 h.) 149 m.

Leucopénie à 3.800

Poly. neutro	44
— éosino	1
Myélo-neutro	9
Métamyélo-neutro	2
Moyens mono	10
Lympho	30
Monocytes	2
Cellules souche	2

Donc leucopénie moyenne avec hypogranulocytose modérée.

Plaquettes : 340.000

Myélogramme (7 mai)

Polynucléaires neutro	12
— éosino	2
— baso	0
Métamyélocytes et myélocytes	39
Myélocytes éosino	4
Promyélocytes	1
Myéloblastes	3
Erythoblastes	26
Monocytes	7
Lymphocytes	4
Mégacariocytes	0,5
Plasmocytes	1

TRAITEMENT

Le traitement pratiqué avait consisté essentiellement en :

Transfusions répétées (tous les deux jours en moyenne)

abondantes : 400 cm³

parfois : 300 cm³ seulement

on y ajoutait :

une cure d'Hépatrol durant toute l'hospitalisation (120 gr. par jour).

à laquelle fut associée dans les premiers jours (du 5 au 11 mai) du Vitascorbol (2 cm³) par jour et dans les derniers jours (du 27 au 30 mai) de la Laroscorbine.

Sous l'influence des traitements, l'anémie s'est réparée progressivement, avec une évolution numérique « en marches d'escalier » — que l'on peut suivre sur le graphique ci-joint — et avec un taux de 4.580.000 G. R. au bout d'un mois.

De plus, le taux d'hémoglobine revenait à la normale, de sorte que la valeur globulaire se rapprochait régulièrement de 1 pour atteindre 0,98 à la fin du mois.

Parallèlement, les signes cardiaques diminuaient et l'état général s'améliorait.

Outre les numérations et formules leucocytaires quotidiennes, les examens ont montré au cours de ce traitement :

6-5-40	200.000 plaquettes	et 20 à 25	réticulocytes
18-5-40	—	7 à 10	—

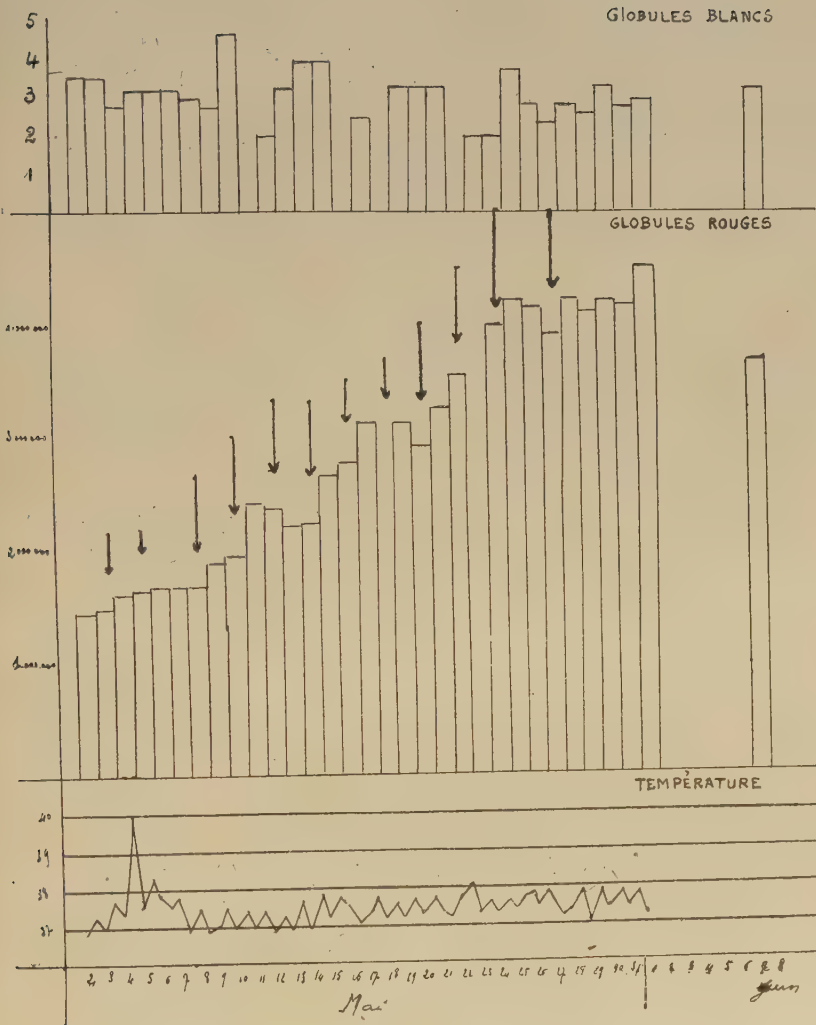


FIG. 1. — Courbes des globules rouges
et des globules blancs.

(Les flèches indiquent les transfusions)

26-5-40	—	très rares	— 0,5 à 1
1-6-40	200.000	—	
7-6-40	160.000	—	

Néanmoins, une semaine avant son départ, apparaissait encore un hématome sous-cutané à la face postérieure de l'avant-bras gauche et des ecchymoses à la jambe droite.

La malade sortait le 2 juin.

A la consultation, la semaine suivante, une formule pratiquée le 7 juin montrait un retour à l'anémie puisqu'on notait :

Globules Rouges 3.680.000

Hémoglobine 80 %

Globules blancs 3.200

Cependant, avec deux mois de congé de convalescence, la malade part à la campagne. Le manque de médicaments, les soucis, font que, progressivement,

les lipothymies,

les défaillances des jambes,

la céphalée, réapparaissent.

Elle recommence à saigner au moindre choc.

L'état général est de plus en plus affecté.

La malade garde le lit une semaine au début de septembre et se fait hospitaliser le 16 septembre.

Elle rentre Salle Delpech, où, rendu à la vie civile, nous avons pu personnellement la suivre.

Rapidement guérie à son premier séjour, elle devait connaître cette fois un sort beaucoup moins heureux.

Les mêmes traitements allaient se heurter à de multiples difficultés ; et, l'état de la malade, pendant plusieurs semaines allaient nous inspirer les plus vives inquiétudes.

Examen le 16 septembre à son retour dans le Service :

une pâleur extrême,
les muqueuses sont décolorées,
les yeux cernés.

A la face extérieure de la jambe droite :
un placard ecchymotique étendu sur 15 c/m de hauteur.

La gorge est un peu rouge ;

La langue normale.

A noter quelques points rougeâtres à la partie antérieure de la voûte du palais. Le reste de la muqueuse buccale est très pâle.

La température est à 38 — 39.

Au cœur :

un souffle sus apexien méso-systolique sans propagation.

à la base, au foyer pulmonaire, un souffle méso-systolique.

un léger clangor au foyer aortique.

La T. A. est à 10-6.

Poumons : respiration normale.

Abdomen : souple.

Le foie ne dépasse pas le rebord costal.

la rate, perceptible sur 2 travers de doigt.

Les réflexes tendineux sont normaux.

Il n'y a pas de Babinski.

Le réflexe pupillaire à la lumière est normal.

La formule sanguine (16 septembre)

Anémie :

Globules rouges 1.790.000

Hémoglobine 35 % — V. G. = 0.98

Hématies nucléées 1 %

Légère anisocytose — Poïkylocytose — Poly-
chromotophile.

Leucopénie à 3.500

Poly neutro 43

— éosino 2

Monocytes 7

Moyens monos 16

Lympho 30

Myélo neutro 2

Par ailleurs

examen d'urines : N mais urobiline : $\pm$ +

glycémie à 0 gr. 98

Un examen de fond de l'œil montre une hémorragie
périrapillaire droite.

Au total, elle se présentait cette fois dans un état
comparable à celui de sa première hospitalisation,
mais beaucoup plus grave cependant.

1° Le degré d'anémie st toujours marqué (1.700.000).

2° La leucopénie également, et de plus sa qualité

était très différente, car la perte portait sur les *éléments granuleux* sans signe de régénération appréciable (Myélo neutro : 2).

3° La courbe thermique allait osciller autour de 38,5.

4° *La tendance hémorragique* s'était accusée :

— un large placard ecchymotique de 15 c/m de hauteur remplaçait le purpura punctiforme,

— le fond d'œil montrait une hémorragie péri-papillaire,

— le temps de saignement était monté à 15"30".

Cette tendance hémorragique allait se développer sous de multiples formes, et, en particulier, le 19 septembre, la malade avait des pertes abondantes, quand ses dernières règles ne dataient que de 12 jours : hémorragies qui allaient se prolonger jusqu'au 25 septembre.

Bien entendu, dès le 16 septembre, on avait repris la thérapeutique précédemment efficace : *les transfusions* aidées par les extraits de foie et d'estomac.

Une 1^{re} transfusion de 100 n'était suivie d'aucun gain notable (1.790.000 à 1.850.000).

Une 2^e transfusion de 200, le 18, laissait le chiffre s'effondrer à 1.570.000.

Bien plus, ces transfusions étaient mal supportées; dès la première, apparaissait une *intolérance* qui devait entraver à chaque instant la thérapeutique.

Chacune d'elles est suivie d'un état de shock assez marqué : de frissons, d'angoisses, d'une pâleur impressionnante, d'une tachycardie extrême.

Cependant, devant le danger d'une anémie qui, de jour en jour s'aggrave, et malgré ces accidents, on décide de maintenir les transfusions, en les augmentant même.

On passe à

400 cm³ le 22 septembre

400 cm³ 24 —

400 cm³ 26 —

Ces 3 transfusions massives, faisaient apparaître nettement leurs deux caractères essentiels et opposés : caractères en apparence indissociables

leur utilité, leur nécessité, d'une part ;

leur intolérance de plus en plus complète, d'autre part.

Leur utilité, puisqu'en l'espace de 5 jours on avait gagné presque 1.000.000 de G. R.

Leur intolérance, puisque non seulement les shocks étaient de plus en plus marqués (au point de persister dans l'intervalle des transfusions), mais apparaissait une nouvelle complication :

un herpès considérable, autour des yeux, autour de la bouche, s'étendant aux lèvres, aux gencives, rendant l'alimentation des plus pénibles.

On décide d'arrêter les transfusions, malgré une situation critique :

Menace d'infection.

Difficulté extrême d'alimentation.

Etat général grave.

Par bonheur, l'infection n'éclate pas, et la courbe thermique n'est pas sensiblement modifiée.

La fin du mois de septembre, et le début du mois suivant se passent. On assiste, désarmés, à de nouvelles poussées d'herpès, tandis que les vésicules précédentes se dessèchent et recouvrent de croûtes le visage de la malade.

L'anémie, progressivement, s'accroît, malgré les extraits, que, d'ailleurs, les circonstances nous obligent à ménager.

Parallèlement, le taux des globules blancs passe de 3.500 à 2.000 en quinze jours.

L'herpès arrivant à son déclin, il fallait en profiter pour agir à nouveau.

Mais comment envisager les transfusions telles que nous les avons faites jusque là, qui apportaient avec elles la rançon de leur efficacité ?

Le problème était d'arriver à supprimer cette intolérance.

Dans ce but, nous avons essayé deux moyens avec des succès opposés.

Le sang qui n'était pas toléré tel qu'il sortait du bras du donneur, le serait-il après dilution ?

Le 10 octobre,

on injectait un mélange de :

125 sang

	{	bicarbonaté
375 de sérum		chloruré
		hyposulfité

le 12 octobre un mélange $\frac{200}{200}$

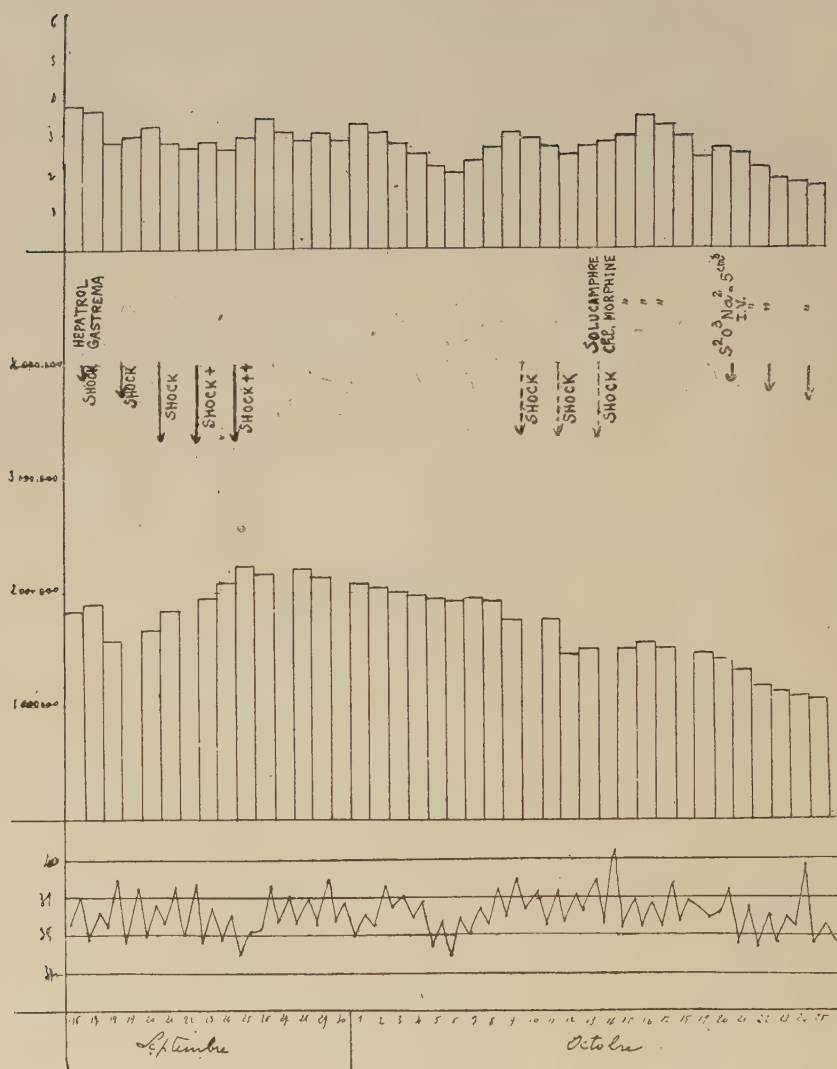


FIG. 2. — Courbes des globules rouges
et des globules blancs.

(Les flèches indiquent les transfusions)

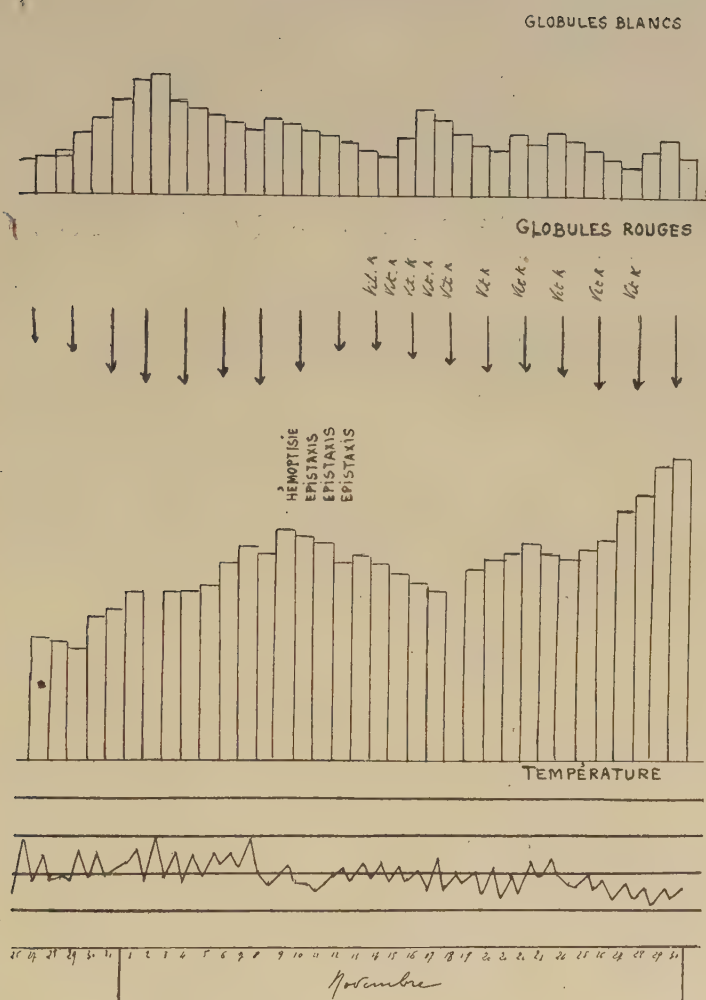


FIG. 3. — Courbes des globules rouges
et des globules blancs (suite).

(Les flèches indiquent les transfusions)

le 14 octobre un mélange $\frac{100}{380}$

Le taux des G. R. continuait à baisser, 2.000.000 à 1.500.000. Recrudescence passagère des globules blancs.

La courbe thermique fait un crochet à 39-2, et les shocks sont toujours graves : on les atténue par des piqûres quotidiennes de Chl. de Morphine.

Cet échec du sang dilué est suivi d'une nouvelle baisse du taux des globules rouges et des globules blancs.

On adopte alors, sur les conseils de M. L. BINET, une autre méthode.

Chaque transfusion est précédée d'une injection intraveineuse de 5 cm³ d'une solution d'hyposulfite de soude à 20 %.

Elles sont commencées prudemment :

à 100, puis à 150 — 200 cm³.

Fait nouveau et capital :

elles sont bien supportées.

Mais ces doses ne semblent pas encore enrayer l'évolution.

On passe à 350 et 500 cm³ : chaque transfusion toujours précédée d'une injection d'hyposulfite de soude.

Nous avons alors l'heureuse surprise de voir se relever, progressivement, le taux des globules rouges et des globules blancs.

— Relèvement long, malgré les doses massives de sang, mais assez progressif, du moins pour la série rouge.

Malheureusement, nous n'étions pas au bout des difficultés.

Le 10 novembre, la malade se plaint d'une douleur thoracique brutale en un point où des râles fins sont perçus à l'auscultation :

la malade est angoissée, abattue, tellement pâle, tellement dyspnéique qu'elle donne l'impression d'être à ses derniers moments.

Cependant, aidée par l'oxygénothérapie qui la soulage beaucoup, elle double ce cap difficile, pour retomber d'ailleurs dans de nouvelles complications :

Le surlendemain, une hémoptysie, suivie d'épistaxis répétées, prolongées, provoque un nouvel arrêt dans la progression globulaire.

Cette tendance hémorragique se traduit par *l'absence totale de coagulation du sang*.

On institue un traitement par la Vitamine K.

Sous cette influence, les épistaxis s'espacent, et, rapidement, à partir du 18 novembre, la disparition des phénomènes hémorragiques est complète.

Le temps de coagulation est revenu à 7' mais c'est une coagulation plasmatique, sans rétraction du caillot.

D'ailleurs, il n'y a que 76.000 plaquettes.

A partir de cette date, la malade accuse à chaque transfusion, une augmentation globulaire qui atteint 3.000.000 à la fin du mois ; l'état général s'améliore très nettement — de jour en jour — et nous pouvons quitter la malade à la fin du mois avec la probabilité d'un rétablissement.

Si la leucopénie reste à 1.000, l'hypogranulocytose a presque disparu comme le montrent les examens suivants :

2 décembre

Anémie :

2.900.000

Hémoglobine 60 % V. G. = 1,03

Hématies nucléées 1 %

Légère anisocytose — Poïkylocytose

Leucopénie : 1.000

Poly neutro 38

— éosino 2

Méta myélo 6

Myélo neutro 16

Moyens monos 29

Lympho 4

Monocytes 5

De cette observation, (que nous aurions voulu complétée par des myélogrammes systématiques mais que la malade a obstinément refusés) se dégagent les conclusions suivantes :

ENSEIGNEMENTS TIRES DE L'OBSERVATION

De cette observation, de nombreux enseignements peuvent être tirés, en premier lieu :

1. — *Sur l'utilité de la transfusion :*

Tous les médecins admettent que les transfusions sont indiquées dans les cas d'anémies graves et M. AUBERTIN le souligne dans le Traité de Médecine.

Cependant certains auteurs doutent de leur efficacité réelle.

A vrai dire, et à n'envisager que l'observation qui a servi de base à notre travail, les transfusions n'ont eu un effet thérapeutique qu'à certaines conditions : il les a fallu fortes, massives, avec doses de 300 et même de 400 cm³, répétées tous les deux ou trois jours pour arriver à un résultat heureux.

A cette condition, et MM. LÉON BINET et H. BOURV ont insisté ailleurs, certaines phases de la courbe rapportée ici, nous en montrent le double effet :

effet de substitution,

effet d'hémostimulation.

En d'autres termes, tout se passe comme si les transfusions fortes et répétées, agissaient d'abord en apportant à l'organisme une quantité non négligeable d'hématies, puis, des principes stimulants vis-à-vis des organes hématopoïétiques.

Nous n'hésiterons donc pas, devant des syndromes d'anémie grave, à conseiller les transfusions, massives et répétées, qui ont été capables de transformer une moribonde et de lui permettre de reprendre momentanément une vie normale.

II. — *Sur le pouvoir anti-choc de l'Hyposulfite de Sodium dans les intolérances de la transfusion.*

On pourra nous objecter que dans certains cas, la transfusion n'est pas tolérée.

On sait que le sang conservé peut déclencher chez ces malades des réactions violentes, et P. LEHELLE et ses collaborateurs y ont insisté devant la Société Médicale des Hôpitaux.

Dans le Service de Necker, à l'époque même où le sang conservé faisait l'objet de recherches, cette méthode de traitement a été écartée.

Mais il existe des cas, et notre malade, à son second séjour en a été un exemple frappant, où le sang frais, lui-même et malgré un groupe sanguin rigoureusement exact, a déclenché des signes graves : des frissons prolongés, de l'hyperthermie, un état syncope. En somme, un tableau impressionnant pour le personnel infirmier, impressionnant aussi pour les Médecins qui soignaient cette malade.

Nous n'avons pas manqué devant un état aussi grave, d'appliquer les méthodes du *sang dilué* telles qu'elles avaient été étudiées et appliquées par MM. L. BINET et STRUMZA.

On sait en quoi consistent ces méthodes.

Une partie du sang est diluée dans 3 parties de sérum chloruré, bicarbonaté et hyposulfité.

(formule :	NaCl	8 gr.
	CO ³ N H	1 gr. 50
	S ² O ³ Na ²	4 gr.
Eau distillée q. s. : 1000 cm ³		

Cette méthode, mise au point pendant la guerre et appliquée, chez l'homme, dans les cas d'hémorragie grave et de shock par R. MONOD, F. BOURLIÈRE, J. MALLARMÉ et par MM. SUREAU, J. LEVEUF et BLOCH, etc. n'a donné ici que des résultats insuffisants.

Nous devons souligner le fait ; d'ailleurs cette méthode a été conseillée dans les cas d'hémorragies et pour des shockés et non pour des intoxiqués chroniques.

Devant l'intolérance de cette malade pour le sang frais, devant son intolérance pour le sang dilué, et suivant les conseils de M. BINET, nous avons fait précéder la transfusion d'une injection de 5 cm³ intra-veineuse d'une solution d'hyposulfite de sodium à 20 %.

Les résultats ont été probants.

Une telle injection préventive empêchait le shock, et l'efficacité de cette prévention s'est affirmée. Le

jour où, par erreur, elle avait été omise, et cet autre jour où elle n'avait été pratiquée qu'après la transfusion : un shock accentué s'en était suivi.

Il y a là un fait que nous tenons à souligner, et qui mérite d'être retenu.

On sait, depuis les recherches américaines d'ASK-ROLL, depuis les recherches françaises de M. LOEPER et de ses élèves, que l'intoxication benzolique altère le métabolisme du soufre et la question se pose de savoir si l'hyposulfite de sodium prescrit n'agissait pas ici comme antidote de l'intoxication benzolique, tout comme il est l'antidote de l'intoxication saturnine (MM. L. BINET et PEREL).

La question mérite d'être posée ; mais à n'envisager ici que notre cas personnel, il nous semble que l'hyposulfite s'est plutôt présenté comme anti-choc.

Les recherches de RAVALT, les expériences de LUMIÈRE sont convaincantes à ce point de vue. Elles ont montré le pouvoir préventif des hyposulfites contre le choc, et il semble que c'est par ce dernier mécanisme que l'injection intraveineuse d'hyposulfite a rendu notre malade tolérante aux transfusions sanguines.

III. — *Sur le rôle de l'oxygénothérapie dans les crises de dyspnée.*

Nous avons eu enfin l'occasion d'observer des crises de dyspnée, dont le mécanisme nous a semblé différent d'un moment à l'autre :

dyspnée mécanique due à une lésion organique : infarctus, avec son point de côté brutal, quelques râles à l'auscultation, et suivi d'hémoptysie.

parfois aussi dyspnée anémique, due à la déficience de la capacité respiratoire du sang (son rythme respiratoire était couramment autour de 22).

Nous avons fait faire par Mlle BAUCHET l'analyse de l'air alvéolaire.

Cette analyse a donné :

CO² : 5 %

O² : 12,9 %

Ces résultats sont anormaux, puisque les taux sont dans la règle, de 5,4 pour CO²,

de 14 à 15 % de O²

Pour faciliter une oxygénation déficiente, la malade a profité à plusieurs reprises de l'oxygénothérapie.

Dans l'intoxication benzolique, tout comme dans l'intoxication par l'hydrogène arsénié, l'oxygénothérapie nous a donné les résultats les plus satisfaisants ; elle a permis à la malade de doubler des caps difficiles, en lui apportant un soulagement immédiat. L'oxygénothérapie s'est montrée, là encore, un adjuvant appréciable aux autres thérapeutiques.

IV. — *Sur l'action antihémorragique de la vitamine K.*

Nous voudrions, enfin, revenir encore une fois sur l'histoire de notre malade pour y relever un fait d'importance.

Vers le début de novembre, alors que l'hyposulfite de soude intra-veineux avait supprimé l'intolérance des transfusions, apparaissait une nouvelle complication : des hémorragies graves, répétées ; ou, plus exactement, le syndrome hémorragique, qui avait été toujours plus ou moins marqué, prenait une tournure inquiétante.

Les hémorragies se sont arrêtées assez rapidement, parallèlement à l'administration de la Vitamine K (par voie intra-musculaire à la dose de 5 mmgr.).

Le 10 novembre survénait une hémoptysie, puis des épistaxis prolongées, répétées.

Le 13, on commence le traitement par la Vitamine K.

Le 20, tous les phénomènes hémorragiques avaient disparus.

En somme, nous avons eu l'occasion d'observer une malade intoxiquée par le benzol et qui a parcouru, au cours de deux séjours à l'hôpital, 3 étapes.

Une 1^{re} étape d'anémie accentuée qui a pu être conjurée par les transfusions.

Une 2^e étape au cours de laquelle ces transfusions se sont montrées dangereuses du fait de chocs violents, qui ont pu être évités, grâce à l'action anti-choc de l'hyposulfite de sodium intraveineux.

Une 3^e étape où des hémorragies graves ont pu rétrocéder par l'action de la Vitamine K.

Ainsi, l'observation de cette malade, qui a duré

plusieurs mois, nous a paru intéressante à un double point de vue :

Elle nous a permis de préciser certains points du traitement des hémopathies benzoliques.

Elle nous a enseigné que dans les cas les plus graves, tout espoir ne devait pas être perdu, à la condition de ne jamais « désarmer et de lutter jusqu'au bout ».

CONCLUSIONS

L'intoxication benzolique est trop grave pour ne pas avoir retenu l'attention des pouvoirs publics et fait imposer les mesures d'hygiène indispensables.

Mais à côté de ces mesures préventives, et même dans les cas les plus graves, le médecin ne doit pas se considérer désarmé. Alors que la partie paraît perdue, il importe de mettre en jeu les moyens thérapeutiques suivants :

1° Les transfusions sanguines abondantes, de 300.—400 cm³ de sang frais, tous les 2 ou 3 jours.

2° Les chocs que peuvent présenter certains malades, alors que la notion de groupe a été soigneusement étudiée, seront évités par une thérapeutique qui s'est montrée remarquablement efficace :

l'injection intra-veineuse d'hyposulfite de soude
5 cm³ à 20 %.

3° Enfin, ce que nous savons aujourd'hui de la Vitamine K doit nous inciter à l'emploi de cette substance dans le traitement des hémorragies.

Vu : le Doyen de la Faculté,

BAUDOUIN.

Vu : le Président de thèse,

Léon BINET.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris*

CARCOPINO

BIBLIOGRAPHIE

P. ANGENOT et R. CHARLIER. — Nouvelles recherches sur la toxicité du benzol. *Archives des Maladies professionnelles*, T. 2, n° 3. Analysé in *P. M.*, 4 nov. 1939.

AUBERTIN. — *Traité Médecine*. Tome IX. Ed. Masson.

AUBERTIN et DELAMARRE. — Traitement de la leucémie par le benzol. *La Médecine*, mars 1921, T. II, n° 6, p. 479-480.

AUBERTIN et LABBE (P.). — Leucémie et Benzol. *Soc. Méd. Hôp.*, 28 juillet 1922.

BATCHELAR. — Relative toxicity of benzol. *American Journal of Hyg.*, mai 1927, p. 276.

BENECH. — Action physiologique de la benzine. *Comptes-Rendus Soc. Biologie.*, 1878, p. 353.

BINET Léon et M. V. STRUMZA. — Le traitement d'extrême urgence des hémorragies suraiguës. *B. de l'Académie de Médecine*, t. CXXIII, p. 223, 12 mars 1940. *Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, t. LXVI, N° 11 et 12, p. 348, 13 mars 1940.

BINET Léon et M. V. STRUMZA. — Le traitement du choc traumatique par l'injection intra-veineuse de sang dilué. *Bull. de l'Académie de Médecine*, t. CXXIII,

- p. 592, 27 août 1940. — Contribution à l'étude du choc (déductions thérapeutiques). *La Presse Médicale*, 16-19 oct. 1940.
- BORDAS. — Sur la toxicité du benzène et du benzol. *Soc. Méd. Légale de F.*, mai 1922, p. 56.
- BORGOMANO. — Contribution à l'étude de l'intoxication benzolique. *Thèse Lyon* (1928-1929).
- BORMANN. — Les diagnostic et thérapeutique de l'intoxication par le benzol. *Arch. f. Gewerbe hyg.*, T. 8, N° 2, 6 nov. 1937, p. 194-206.
- BRINDEAU. — 2 cas d'anémie grave chez la femme enceinte par l'intoxication benzolique. *S. M. Légale de France*, 12 janvier 1931.
- BROCHER. — Contribution à l'étude de la panmyélopathie benzénique. *Zentralblatt für Medizin*, 21 déc. 1929.
- CAIN, CATTAN et HERTZ. — Action de la Splénectomie dans 2 cas mortels d'intoxication benzolique. *Bulletin Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 25 mars 1938, p. 530-537.
- CHAMBOVET. — Intoxications par le benzène. *Thèse de Lyon* (1921-1922). Les petits signes du benzénisme. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 nov. 1922.
- CREMIEU. — *U. P.*, t. LXV, p. 331, 1924 d'après *Journal de Médecine de Lyon*, avril 1924.
- D. DANIELOPOLU et N. GINGOLD. — Terminologie du benzène et des méd. à noyau benzénique. *Acad. Médecine Roumanie*, 17 mars 1936.
- DELARUE. — De l'intoxication chronique par le Benzol. *Thèse Paris*, 1920.

DELORE et BERGAMANO. — Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzolique. *Journal Médical de Lyon*, 20 avril 1928.

DETANG. — Revue générale sur l'empoisonnement par quelques carburants : le benzol et l'essence de pétrole. *Thèse de Lyon*, 1922-1923.

W. DETTINGER. — Intoxication par le Benzol. *Bull. de la Soc. de Médecine Légale de France*. T. XIX, n° 4, Fév.-Mars 1922.

A. DUBROUX. — Leucémies et leucoses benzoliques. *Thèse Nancy*, 1939.

DUKE. — Causes of variation in the platelet count. *Arch. of Int. Méd.*, T. II, p. 110-120, janv. 1913.

DUMAS G. — Les intoxications par les produits benzéniques, benzine, benzol et benzine. *Thèse de Nancy*, 1934.

DURIEZ. — Les hémopathies benzoliques. *Thèse de Paris*, 1933.

M. DUVOIR. — La prévention des hémopathies benzoliques. *Le Sang*, N° 5, 1938, p. 521.

DUVOIR. — A propos des intoxications par le benzène et les benzols. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, nov. 1922, n° 33.

DUVOIR. — A propos de l'intoxication par la benzine et le benzol. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 17 nov. 1922.

DUVOIR, L. POLLET, B. KRËIS et J. L. GREENE. — Deux cas mortels d'intoxication benzolique professionnelle. *Ann. Méd. Lég.*, juin 1935.

DUVOIR, L. POLLET et AMOLDSON. — La polynévrite benzolique existe-t-elle ? *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 25 fév. 1938.

DUVOIR et A. DESOILLE. — Intoxications par les benzols.
1^{er} mars 1939, *Presse Médicale*.

FALCONEZ. — Leucémie lymphatique benzolique. *Ann. Journal of Méd. Soc.*, Vol. 186, sept. 1933, p. 353-361.

FAURE, BEAULIEU et LÉVY-BRUHL. — Sur la nature de l'agent toxique en cause dans un cas personnel d'anémie benzolique professionnelle. *Soc. Méd. des Hôp.*, 24 novembre 1922.

FAURE, BEAULIEU et LÉVY-BRUHL. — Intoxication benzolique professionnelle par les vapeurs de benzol. Anémie grave avec purpura hémorragique. Syndrome médullaire fruste. *Soc. Méd. des Hôp.*, 10 nov. 1922, p. 1466-1474.

FAURE, BEAULIEU et LÉVY-BRUHL. — Les altérations sanguines de l'intoxication benzénique. *Annales de Médecine*, n° 2, p. 97, fév. 1924.

FEIL. — Les intoxications professionnelles par la benzine et le benzol. *Presse Médicale*, 28 déc. 1932, p. 1973. Le Benzolisme professionnel. *Presse Médicale*, 21 janvier 1933, n° 6.

FLANDIN et ROBERTI. — Purpura hémorragique dû à une intoxication professionnelle par les vapeurs de benzol. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1922, p. 38.

FRANCK. — Alenkia hemorragica. — *Berliner Klinische Wochren shift*, 1915, p. 961 et p. 1062.

D. GILBERT. — Le benzolisme en miroiterie. *Bruxelles Médical*, T. 17, n° 21, 21 mars 1937, p. 779.

GALL E. A. — Intoxication par le benzène. *Arch. of Pathology*. 25 mars 1938, p. 315.

R. DE GAULEJAC ET DERVILLEE. — Danger du benzol comme carburant dans les formations aériennes. Sur quelques cas d'intoxication par les vapeurs de benzène. *Soc. de Méd. Légale de France*, 10 janvier 1938.

C. GRIVAS et E. VIGLIANI. — L'anémie aplastique du benzol. *Rassegna di medicina applicata al lavoro industriali*, n° 4, 1937, p. 271-286. Analyse in *Le Sang*, n° 2, 1939.

GOUNELLE et J. DUMAS. — Manifestations prolongées de l'intoxication benzolique. *Le Sang*, 1935, N° 2.

A. HAMILTON. — The graving menace of benzene (benzol) poisoning in american industry. *Journal of the Am. Méd. Ass.*, T. XXVIII, 4 mars 1922.

HAMILTON. — Intoxication benzénique. *Archives Path.*, t. 2, mars et avril 1931, p. 434 et 601.

HULTGREN. — *C. Soc. Biol.*, 1926, p. 1063.

HUTLGREN. — Importance du mode d'introduction du benzol sur les éléments figurés du sang. *Comptes-rendus de la Soc. de Biologie*, 1926, t. 95, p. 1063.

— Action du benzol sur la teneur du sang en thrombocytes, leucocytes et érythrocytes. *Comptes-rendus de la Soc. de Biologie*, 1926, t. 95, p. 1060.

HURWITZ et DRINKER. — Les facteurs de coagulation dans les anémies aplastiques expérimentales de l'intoxication benzolique. *The Journ. of. exp. méd.*, T. XXI, 1915, p. 401-424.

L. ISRAËL. — Etude clinique et expérimentale des hémopathies benzoliques. *Thèse de Strasbourg*, 1934.

JULIEN et BONN. — Sur un cas d'intoxication mortelle par les vapeurs de benzine. *Bull. Soc. Méd. Légale*, 1914, p. 89.

KAMMER, ISENBERG et BERG. — L'inspection médicale des ouvriers maniant le benzène. (*Journ. of Am. Méd. Assoc.*, T. III, 15 oct. 1938, p. 1452.

KOHN-ABREST, BORDAS et CHASSEVANT. — *Bull. de la Soc. de Médecine Légale de France*, T. XIX, n° 4, juin 1922. — N° 5, juillet 1922.

Maurice LANG, Pierre KISSEL et Louis PIERQUIN. — La myélotoxicose benzolique. Etude clinique et hématologique de dix cas d'intoxication professionnelle par le benzol. *Le Sang*, n° 5, 1939, p. 467.

Maurice LANG, Pierre KISSEL et Louis PIERQUIN. — Etude clinique et hématologique des 9 cas d'intoxication professionnelle par le benzol. *Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 17 juin 1938, p. 1116-1120.

J. P. LANGLOIS et G. DESBOUIS. — *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1907, T. IX, p. 255.

L. LAUNOY et M. LEVY-BRUHL. — De l'action comparée du benzène et du cyclohexane sur les organes hématopoïétiques. *C. R. Société de Biologie*, p. 215, 28 fév. 1920.

L. LAUNOY et M. LEVY-BRUHL. — De l'action comparée du benzène et du cyclohexane sur les éléments figurés du sang. *Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, T. II, n° 3, juin 1920, p. 145-149.

P. LEHELLE, M. COSTE, S. THIEFFRY et CUADRANO. — Les modalités cliniques de l'intoxication benzolique.

- Leur pronostic, leur prophylaxie, *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 7 juin 1940.
- H. LECLERCQ. — *P. M. C.*, 31. — Intoxications par le benzol.
- LE NOIR et CLAUDE. — Sur un cas de purpura attribué à l'intoxication par la benzine. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1897, p. 1250.
- LIGNAC. — La leucémie benzolique de l'homme et de la souris blanche. *Klin. Woch.*, 21 juin 1933.
- M. LÉVY-BRUHL. — L'action leucotoxique du benzène ; les applications à la Pathologie générale et à la thérapeutique. *Biologie Médicale*, n° 10, sept. 1921.
- G. MARCHAL, G. MAUREL et J. PORGE. — Syndrome agranulocytaire avec nécrose de la mâchoire supérieure par poison industriel. *Le Sang*, t. II, 1937, p. 430-436.
- MAURIAC et GALLACY. — De l'action du benzène. *C. R. Société de Biologie*, 16 décembre 1922.
- Mc. CORD (C. M.). — Industrial benzol (benzene) poisoning, presence of immature red cells in bloodstream. *Warthin ann.*, 1927, p. 39-48.
- MERKLEN et ISRAËL. — Intoxication par le benzol, alencie hémorragique. *Soc. Franç. d'Hématologie*, 5 mai 1934. — *Le Sang*, T. 8, 1934, p. 700-709. — *Presse Médicale*, 6 oct. 1934.
- A. MEYER. — Intoxication benzolique chronique et Vitamine C. *Ztschr. f. Vitaminforsch.*, t. 6, janv. 1937.
- MIGNOLET. — Les hémotaphies du benzol. *Le Sang*, N° 3, 1939.

R. MAGNIER et E. BERTHET. — Etude expérimentale de l'action leucolytique du benzène. *Dauphiné Médical*, E. 58, N° 3, mars 38, p. 61.

NEWTON. — Industrial blood poison. *J. of the Am. Med. Ass.*, t. XXIV, 24 avril 1920.

OETTINGER. — A propos de 2 cas d'intoxication chronique par le benzol. *Bull. Soc. Méd. Légale de France*, mars 1922.

OVARY. — Contribution à l'étude des anémies benzo-liquies professionnelles. *Thèse de Paris*, 1935.

PAJAUD. — Contribution à l'étude pharmacodynamique et toxicologique des benzines. *Thèse de Bordeaux*, 1907.

G. E. PARSONS et MALONA MOORE — PARSONS. — Encéphalopathie toxique et anémie granulopénique dues à des solvants industriels volatiles : Relation de 2 cas. *J. of Industrial Hygiene and Toxicology*, T. 20, fév. 1938, p. 124.

E. PENATI et E. VIGLIANI. — Le problème de la myélopathie aplastique, pseudo aplastique et leucémique du benzol. *Rassegna di medicina applicata al lavoro industriale*, N° 9, p. 345-361, 1938.

PERRIN. — Note sur un cas d'empoisonnement par la benzine, suivi de quelques observations sur les effets physiologiques de cette substance. *Journal de Com. Méd. prat.*, Paris.

— Un cas d'intoxication par la benzine et ses effets physiologiques. *Bulletin de la Société Médicale d'Emulation*, Paris, 1867.

PERRIN, KISSEL et PIERQUIN. — Leucose aiguë benzo-lique. *Soc. Méd. de Nancy*, 9-11-1938.

RIVET et GUEDE. — Intoxication benzémique mortelle. *Soc. Méd. Hôpitaux*, 20 juillet 1928, p. 1234.

SABRAZES et BIDEAU. — Leucémie benzolique. *Gazette des Sc. Hebdom. Bordeaux*, mai et juin 1937.

SABRAZES, BIDEAU et GLANNES. — Leucémie myéloïde benzolique chez un ouvrier travaillant dans une miroiterie. *Gazette Hebdom. des Sciences Médicales de Bordeaux*, t. 58, n° 43, 24 oct. 1937, p. 676-680.

SABRAZES, MURAT et PAJAUD. — Sur la toxicité expérimentale des benzines. *Société Linnéenne de Bordeaux*, 1907.

SANTESSON. — De l'intoxication chronique par la benzine de houille. *Congrès de Moscou*, t. 2, IV, 6, 10, 1897.

SCHILLOWA. — Etude anatomo pathologique et expérimentale de l'intoxication benzolique. *Folio hematologica*, t. 42, 297, nov. 1930 — t. 49, 447, 1933.

SCHNEIDER. — Clinique et thérapeutique de l'intoxication benzolique chronique professionnelle. *Mediz Klinisch*, t. XXVI, n° 30, 25 juillet 1930.

SCHUSTRAVA und SALISTORVO KAJA. — Das blut bei benzin intoxication deutsche. *Archiv. für Klinische Médecine*, Tome 150, p. 271.

SECCHI. — Ricerche ematologiche nella intossicazioni acute e chroniche da benzolo. *Riforma Medica Napoli*, 1914, n° 36, p. 995.

SELLING. — Rapport préliminaire sur six cas de purpura hémorragique par intoxication benzolique. *John Hopkins. Hospital Bull.* (Baltimore) 21, 1910.

SELLING. — Purpura hémorragique dû au benzol. *John Hopkins. Hosp. Bull.*, 1910, p. 33.

SMITH. -- Benzol poisoning. *Journal for Industrial Hygiene*, mars 1928, p. 73.

SOUPAULT et FRANÇOIS. — Deux cas de polynévrite toxique. *Soc. Méd. Hôpitaux*, 18 oct. 1901.

SPIEGLER. — Neber die be, zolwirkung lei leukamie. *Wiener Klin. Wochenschrift*, 16 avril 1914.

Albert P. STASSENS. — Benzols, benzines et protection du travail. *Bulletin de l'industrie chimique belge*, oct., nov., déc. 1937 et janv. 1938.

St TARA. — Enquête sur le benzénisme larvé chez les ouvriers d'une région industrielle de la grande banlieue de Paris. N° 5, *Le Sang*, 1937, p. 539.

St. TARA. — Benzénisme larvé chez la femme enceinte. *Sté Française d'hématologie*, 5 fév. 1938.

A. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAIS. — Hémopathie post benzolique et leucoplastose médullaire. *Le Sang*, II, 550-556, 1937.

VERCELOTTI. — Anemia perniciosa progressiva aplastica con manifestazioni da avvelemento cronico da benzolo, in operata di una fabrica di impermeabilite. *Osped Maggiore*, 30 sept. 1928, T. XVI.

VERHOOGEN. — Anémie du type aplastique et leucopénie extrême au cours d'une intoxication mortelle par le xylol. *Société Clinique de Bruxelles*, avril 1934.

W. de WEERDT. — Intérêt de la ponction sternale dans l'intoxication benzolique. *Sté Française d'Hématologie*, 5 juillet 1939.

P. Emile WEIL. — La leucémie postbenzolique. *Bulletin Médical*, 29 oct. 1932, n° 44, p. 750. — *Soc. Méd. Hôpitaux*, 15 février 1932, p. 193-198.

- Le grand purpura hémorragique d'origine aurique. *Paris Médical*, 1^{er} août 1931, p. 102.
- Les hémopathies benzoliques. *Paris Médical*, 5 août 1933, p. 112.
- P. Emile WEIL et POLLET. — Le sol hématique. Considérations générales sur les maladies familiales du sang. *Le Sang*, 1927, t. I, n° 4, p. 307.
- P. Emile WEIL et ISCH-WALL. — Anémie aplastique hémorragipare post-arsenobenzolique, guérison par les transfusions sanguines répétées. *Soc. Méd. Hôpitaux*, 3 nov. 1922, p. 1424-1434.
- P. Emile WEIL et LEHMANN. — Un cas d'anémie grave hyperchrome d'origine benzénique. *Soc. Française d'Hématologie*, 5 juillet 1933, *Le Sang*, 1933, tome 7, p. 865.
- P. Emile WEIL et BENZAQUEN. — Anémie grave durable d'origine benzolique. *Soc. Française d'Hématologie*, 5 février 1935 et *Le Sang*, 1935, n° 3, p. 328-332.
- P. Emile WEIL et S. PERLES. — Grande réaction myéloblastique sanguine et médullaire dans un cas de myélose aplastique benzolique. *Le Sang*, n° 1, 1940.
- P. Emile WEIL et S. PERLES. — Un cas de leucémie aiguë chez un benzolique. *Le Sang*, n° 4, 1940, p. 270.
- P. E. WEIL, PERLES, SUROR. — *Soc. Française d'Hématologie*, 5 déc. 1939. Un cas de myélose aplastique benzolique chez une plumassière.
- P. Emile WEIL. — A propos de l'intoxication benzolique. *Le Sang*, n° 5, 1938, p. 519.
- P. Emile WEIL. — Les hémopathies benzoliques. *Paris Méd.*, 5 août 1933.

- P. Emile WEIL. — Sur la prévention de l'intoxication benzolique. 15-18 mai 1940. *Presse Médicale* 1940.
- P. E. WEIL, PERLES, Mme ASCHKANASY. — Etude sur le benzolisme latent. *Bull. Académie de Médecine*. t. 118, n° 39, 21 déc. 1937, p. 774-777.
- WEISCOTTEN, SCHWARTZ et STEENLAUD. — The action of benzol. *J. of. Med. Researches*, n° 1, 1915.
- G. B. ZOLEZZI. — Recherches, in vivo, sur la cytologie de la moelle osseuse dans l'intoxication professionnelle par le benzol. *Medicina del Lavoro*, n° 28, 202-216 1937.
- ZENONI. — Anatomie pathologique de lésions sanguines dues à l'intoxication professionnelle par le benzol. *Société lombarde des Sciences médicales et biologiques*, 12 mai 1922.

